

Best Available Copy

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報(A)

昭62-145024

⑫ Int.Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ⑬ 公開 昭和62年(1987)6月29日
 A 61 K 33/24 ADD 7252-4C
 // C 02 F 1/58 CDQ 6816-4D
 (A 61 K 33/24 31:19) 7330-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑭ 発明の名称 リン酸イオンの固定化剤

⑮ 特 願 昭60-284212

⑯ 出 願 昭60(1985)12月19日

⑰ 発 明 者 野 村 順 治 富士市鯉島2番地の1 旭化成工業株式会社内
 ⑱ 発 明 者 今 井 秀 秋 富士市鯉島2番地の1 旭化成工業株式会社内
 ⑲ 発 明 者 石 橋 謙 富士市鯉島2番地の1 旭化成工業株式会社内
 ⑳ 出 願 人 旭化成工業株式会社 大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
 ㉑ 代 理 人 弁理士 橋 水 猛

明 細 書

1 発明の名称

リン酸イオンの固定化剤

2 特許請求の範囲

希土類元素の炭酸塩あるいは有機酸化合物からなるリン酸イオンの固定化剤。

3 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、リン酸イオン特に生体液中に存在するリン酸イオンの新規な固定化剤に関する。

(従来の技術)

慢性腎不全患者においては、リンの排泄障害から高リン血症を生ずることはよく知られており、この治療として食餌制限、水酸化アルミニウム投与が主として行なわれている。しかし、食餌制限は極端なタンパク制限につながり、短期的には可能であつても、長期の透析患者の場合は、栄養障害や貧血、易感染性など他の合併症の増悪因子となる。また、水酸化アルミニウムの経口投与は、通常、1～5gを1日に3～6回服用することが

必要であり、患者に不快感を与えるばかりでなく、最近透析脳症や骨粗鬆症の原因物質である磷イが持たれるようになり、その長期的使用の弊害が懸念されている。

上記の問題に対して、水酸化アルミニウム投与に替わるリンの除去法としてジルコニウム化合物を吸着剤とする方法が提案されている〔中林宜男他：ジルコニウムによる高リン血症の治療について、人工臓器 Vol.11, 1, p.36～39(1982), および特開昭59-46964号〕。しかし、ジルコニウム化合物のリン吸着能は、水酸化アルミニウムと同程度であり、使用量を低減できるものではない。

(発明が解決しようとする問題点)

前記の無機イオン交換体は、リン酸イオン以外のアニオン種も吸着するため、特に生体に適用する場合においては、体内のイオンバランスを乱す恐れがあること、酸やアルカリ溶液に対して溶解性が無視できないこと、および吸着量が十分でな

特開昭62-145024(2)

く使用量が多くなるという問題がある。

(問題点を解決するための手段)

本発明者らね、各種金属塩のリン酸イオンとの反応性について検討した結果、希土類元素の炭酸塩または有機酸化合物は、リン酸イオンと効率的に反応することを見出し、実用化のため鋭意検討した結果、本発明を完成するに至った。

したがって、本発明の目的は、リン酸イオンに対する効率的な固定化剤、特に生体に適応して有効な固定化剤を提供することにある。

すなわち、本発明の固定化剤は、希土類元素の炭酸塩あるいは有機酸化合物からなることを特徴とするリン酸イオンの固定化剤である。

本発明の固定化剤は、生体の消化器系および血液中におけるpH範囲内において選択的に、かつ非可逆的にリン酸イオンと反応して固定化するため、従来の吸着剤法に比べて単位重量当りのリン酸イオンの固定化性能は5倍以上の特性を有する。

以下、本発明の固定化剤について詳細に説明する。

塩を添加したり、炭酸アンモニア水溶液を加えたり、希土類元素の水酸化物の懸濁溶液に炭酸ガスを通じることにより、沈着物として合成することができる。希土類元素の炭酸塩複塩は、濃厚アルカリ金属塩中に濃厚希土類元素の可溶性塩水溶液を添加することにより、沈着物として合成することができる。

本発明の希土類元素の有機酸化合物は、例えば、希土類元素の可溶性塩の水溶液中に有機酸あるいは有機酸塩を添加して反応させることにより、沈着物として合成することができる。

これらのなかでも、希土類元素の炭酸塩や炭酸塩の複塩は、リン酸イオンを固定化した後に炭酸イオンを体液中に放出するが、炭酸イオンの体液中の存在量が多く、イオンバランスをほとんど変化させないし、リン酸イオンの固定化効率が大きいので好ましいものとなる。

本発明のリン酸イオン固定化剤は、前述の調製法等による該希土類元素の炭酸塩あるいは有機酸化合物を溶解して得られるケーキの水懸濁液や、

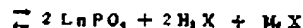
本発明の希土類元素の炭酸塩あるいは有機酸化合物とは、希土類元素、すなわち、Y、La、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb、Luの炭酸塩あるいは有機酸化合物である。炭酸塩としては、単純炭酸塩あるいはアルカリ金属やアルカリ土類金属を含む複塩がある。有機酸としては、シュウ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、オライジン酸、リノール酸、リノレン酸、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、フマル酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、安息香酸、マンデル酸、フタル酸やグリコール酸等を用いることができ、それらを含む希土類元素の有機酸化合物や、あるいはアルカリ金属やアルカリ土類金属を含有する複塩がある。

これらの希土類元素の炭酸塩あるいは有機酸化合物は、単独で用いてもよいし、二種類以上の混合物として用いてもよい。

本発明の希土類元素の炭酸塩は、例えば、希土類元素の可溶性塩水溶液に、アルカリ金属の炭酸

ケーキを乾燥した粉体、およびこの粉体をセラチンやカラギーナン等の多糖類等を用いてカプセル化した形態で使用することができる。

本発明の希土類元素の炭酸塩あるいは有機酸化合物がリン酸イオンを固定化する反応は、下式のよりに表わすことができる。



ここで、Lnは3価の希土類元素、Xは炭酸イオンあるいは有機酸イオン(2価イオンとして示す)、Mはアルカリ金属あるいは水素イオンを表わす。

希土類元素の炭酸塩あるいは有機酸化合物の上記の反応式によるリン酸イオン固定化は、液相のpHの影響を受ける。例えば、シュウ酸第一セリウムを用いた場合のリン酸イオン除去率の液相pHへの依存性は、図面に示すようになる。すなわち、pH5以下の強酸性領域においては、平衡は左側に傾くが、pH6以上の中性からアルカリ性領域においては、平衡はほぼ100%右側に移

特開昭62-145024(3)

行し、非可逆的なリン酸イオンの固定化を行なうことが可能になる。

生体内中、特に消化器系における体液のpHは、酸性である胃液中のpH3程度から弱アルカリ性である腸管内液中のpH8程度の範囲にあるので、本発明の希土類元素の炭酸塩あるいは有機酸化合物のリン酸イオン固定化は、胃から先の消化器系において効果的に進むものと考えられる。

また、本発明の希土類元素の炭酸塩あるいは有機酸化合物のリン酸イオンの固定化は、他のアニオン、例えば、塩素イオンや重炭酸イオンのように生体液中に多量に存在するイオンが共存していても、選択的にリン酸イオンを固定化することができる。

本発明の希土類元素の炭酸塩あるいは有機酸化合物は、リン酸イオンを希土類元素のリン酸塩として固定化するが、該リン酸塩は体液中において是不溶性であり、そのまま体外に排出される。

本発明のリン酸イオン固定化剤の使用量は、生体液中に存在する濃度、例えば、腸液中のリン酸

イオンの濃度である0.46～1.36 mM/L(日本生化学会編、生化学データブックI、1979年発行を参考)に対して、本発明のシユウ酸第一セリウム10水塩の場合、0.17～0.51gでリン酸イオンをほぼ100%固定化除去することができる。従来の水酸化アルミニウムゲルや含水酸化ジルコニウムでは、10gの使用量においてもリン酸イオンを100%除去することができず、本発明の希土類の炭酸塩あるいは有機酸化合物が極めて優れたリン酸イオン固定化性能を有していることがわかる。

本発明のリン酸イオン固定化剤、例えば、シユウ酸セリウム10水塩は薬局方に記載されている薬品であり、鎮静の効能があるので、胃腸カタルや嘔吐に散薬として用いられている。なお、そのシユウ酸セリウムは、セリウム、ネオジム、プラセオジム、ランタンおよびその他同族元素のシユウ酸塩の混合物であると記載されている。シユウ酸セリウム10水塩を生体液中のリン酸イオンを除去するために服用する方法は、現在用いら

式により求めた。

$$\text{除去率} = \left(1 - \frac{\text{薬後濃度 (mM/L)}}{\text{初濃度 (mM/L)}} \right) \times 100$$

実施例1

本発明のシユウ酸第一セリウムのリン酸イオン固定化除去性能のpH依存性について示す。

シユウ酸第一セリウム10水塩の調製

市販99.9%の塩化セリウムを蒸留水に溶解した後、シユウ酸水層液を添加すると、白色の結晶性沈殿が得られる。その結晶をろ過、水洗、塩素イオンが母液中に溶められなくなるまで水洗した後、空気中で風乾した。

リン酸イオン固定化除去実験

リン酸イオン濃度が2.76 mM/Lになるように、リン酸(リンとして0.56 mM)を蒸留水で希釈してリン酸イオン含有水を調製し、該水溶液に該シユウ酸第一セリウム10水塩を1g/Lの割合で添加して、1N水酸化ナトリウム水溶液を添加することにより、該水層液を所定のpHに保ちながら、室温で2時間攪拌した。その後、混合液をpH

れている水酸化アルミニウムの3～6g/日という投与量より少なくても、1g/日程度で十分の効能を発揮する。

また、本発明の固定化剤は、リン酸イオンの除去、分離が必要な他の用途、例えば、飲料水、工業用水等の浄化にも有用である。

(発明の効果)

次に、本発明のリン酸イオンの固定化剤の特徴について述べると、次のようである。

(1) pH6以上においてほぼ100%のリン酸イオン固定化除去性能を有する。

(2) 塩素イオンや重炭酸イオン等の他のアニオンが存在しても固定化除去性能は変わらず、選択的にリン酸イオンを固定化除去することができる。

(3) リン酸イオンの除去効率は大きく、使用量は少なくてもよい。

(実施例)

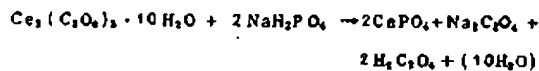
以下、実施例によりさらに詳細に説明する。

なお、本文中のリン酸イオンの除去率は、下記

特開昭62-145024(4)

過し、その浮遊のpHをpHメーターで、リン酸イオン濃度をイオンクロマトグラフィー（装置Dionex社製2020i型）により測定した。この結果を、溶液のpHとリン酸イオンの除去率の関係として図面に示す。

なお、pH7において生成した沈殿をろ過、乾燥した後、X線回折を測定したところ、リン酸第一セリウムであることがわかった。また、浮液中には4.1mMのシウ酸イオンが存在しており、下式の反応が定量的に進むことがわかった。



実施例2～4

実施例1と同様にして調整したシウ酸第一セリウム10水塩を、リン酸イオン濃度が2.76mM/Lの水溶液に、0.2g/L、0.5g/Lおよび1.5g/Lの割合で添加し、1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて、該水溶液のpHを7に保ちながら、室温で2時間攪拌した。実施例1と同様の方法で液中のリン酸イオン濃度を測定し、リン酸イオン

9水塩（ $\text{Ce}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ）を使用した例を示す。

硝酸第一セリウム（99%、試薬）を蒸留水に溶解した後、該水溶液に炭酸アンモニウム水溶液を添加し、沈殿を生成させる。沈殿は、蒸留水を用いてデカンテーションにより洗浄した後、ろ紙上で風乾、次いで、シリカゲルを入れたデカンター中で乾燥した。

該リン酸イオン固定化剤を、実施例2と同様の方法を用いて、リン酸イオン濃度として2.76mM/Lの溶液で0.5g/Lの割合で添加し、2時間後の除去率を求めた。その結果、リン酸イオンの除去率は98%であった。

実施例7

リン酸イオン固定化剤として炭酸第一セリウムナトリウム6水塩（ $\text{NaCe}(\text{CO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ）を使用した例を示す。

炭酸ナトリウムの飽和水溶液中に、硝酸第一セリウムの濃厚水溶液を加えて沈殿を生成せしめる。沈殿は、ろ過、炭酸ナトリウム含有水溶液で洗浄後、空气中、室温で風乾した。

の除去率を測定した。

表 1

	固定化剤添加量 (g/L)	セリウム 濃度(mM)	リン酸イオン 除去率(%)
実施例 2	0.2	0.55	19
3	0.5	1.38	48
1	1.0	2.76	99
4	1.5	4.14	100

実施例5

実施例1と同様にして調整したシウ酸第一セリウム10水塩を、リン酸イオン濃度が2.76mM/L、炭酸イオン濃度が85mM/Lおよび重炭酸イオン濃度が48mM/Lを含有する水溶液に、1g/Lの割合で添加し、該水溶液のpHを7に保ちながら、室温で2時間攪拌した。その結果、リン酸イオンの除去率は97%であった。

実施例6

リン酸イオン固定化剤として炭酸第一セリウム

該リン酸イオン固定化剤を、実施例2と同様の方法を用いて、リン酸イオン濃度として2.76mM/Lの溶液で1g/Lの割合で添加し、2時間後の除去率を求めた。その結果、リン酸イオンの除去率は93%であった。

実施例8

リン酸イオン固定化剤としてクエン酸第一セリウム3.5水塩（ $\text{Ce}(\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}(\text{CO}_2)_3)_3 \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$ ）を使用した例を示す。

クエン酸ナトリウム水溶液に徐々に硝酸第一セリウム水溶液を加えて沈殿を生成せしめる。沈殿は結晶になるまで熱風した後、ろ過、水洗、次いで、空气中で乾燥した。

該リン酸イオン固定化剤を、実施例2と同様の方法を用いて、リン酸イオン濃度として2.76mM/Lの溶液で0.5g/Lの割合で添加し、2時間後の除去率を求めた。その結果、リン酸イオンの除去率は92%であった。

実施例9

リン酸イオン固定化剤としてマロン酸第一セリ

特開昭62-145024(5)

ウム水塩〔 $\text{Ce}_2(\text{CH}_3\text{C}_2\text{O}_4)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 〕を使用した例を示す。

硝酸第一セリウム水溶液にマロン酸カリウム水溶液を添加し、沈でんを生成せしめた後、加熱することにより結晶として得られた。結晶は、伊通水洗後、空气中で乾燥した。

該リン酸イオン固定化剤を、実施例2と同様の方法を用いて、リン酸イオン濃度として2.76 mM/Lの溶液で1g/Lの割合で添加し、2時間後の除去率を求めた。その結果、リン酸イオンの除去率は100%であつた。

実施例10

リン酸イオン固定化剤として炭酸イットリウム3水塩〔 $\text{Y}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 〕を使用した例を示す。

塩化イットリウム水溶液に炭酸ナトリウム水溶液の過剰量を添加し、沈でんを生成せしめる。沈でんは、伊通、水洗後、空气中で乾燥した。

該リン酸イオン固定化剤を、実施例2と同様の方法を用いて、リン酸イオン濃度として2.76 mM/Lの溶液で0.5g/Lの割合で添加し、2時

該リン酸イオン固定化剤を、実施例2と同様の方法を用いて、リン酸イオン濃度として2.76 mM/Lの溶液で1g/Lの割合で添加し、2時間後の除去率を求めた。その結果、リン酸イオンの除去率は97%であつた。

実施例13

リン酸イオン固定化剤としてシュウ酸ガドリウム10水塩〔 $\text{Gd}_2(\text{C}_2\text{O}_4)_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 〕を使用した例を示す。

塩化ネオジム水溶液にシュウ酸水溶液を添加し、沈でんを生成せしめる。沈でんは、伊通、水洗後、空气中で乾燥する。

該リン酸イオン固定化剤を、実施例2と同様の方法を用いて、リン酸イオン濃度として2.76 mM/Lの溶液で1g/Lの割合で添加し、2時間後の除去率を求めた。その結果、リン酸イオンの除去率は92%であつた。

実施例14

リン酸イオン固定化剤としてシュウ酸サマリウム10水塩〔 $\text{Sm}_2(\text{C}_2\text{O}_4)_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 〕を使用した

例の除去率を求めた。その結果、リン酸イオンの除去率は85%であつた。

実施例11

リン酸イオン固定化剤として炭酸ランタン1水塩〔 $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 〕を使用した例を示す。

塩化ランタン水溶液に炭酸ナトリウム水溶液を添加し、沈でんを生成せしめる。沈でんは、伊通水洗後、100℃で乾燥した。

該リン酸イオン固定化剤を、実施例2と同様の方法を用いて、リン酸イオン濃度として2.76 mM/Lの溶液で0.6g/Lの割合で添加し、2時間後の除去率を求めた。その結果、リン酸イオンの除去率は90%であつた。

実施例12

リン酸イオン固定化剤としてシュウ酸ネオジム10水塩〔 $\text{Nd}_2(\text{C}_2\text{O}_4)_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 〕を使用した例を示す。

塩化ネオジム水溶液にシュウ酸水溶液を添加し、沈でんを生成せしめる。沈でんは、伊通、水洗後、空气中で乾燥する。

例を示す。

塩化サマリウム水溶液にシュウ酸水溶液を添加し、沈でんを生成せしめる。沈でんは、伊通、水洗後、空气中で乾燥する。

該リン酸イオン固定化剤を、実施例2と同様の方法を用いて、リン酸イオン濃度として2.76 mM/Lの溶液で1g/Lの割合で添加し、2時間後の除去率を求めた。その結果、リン酸イオンの除去率は91%であつた。

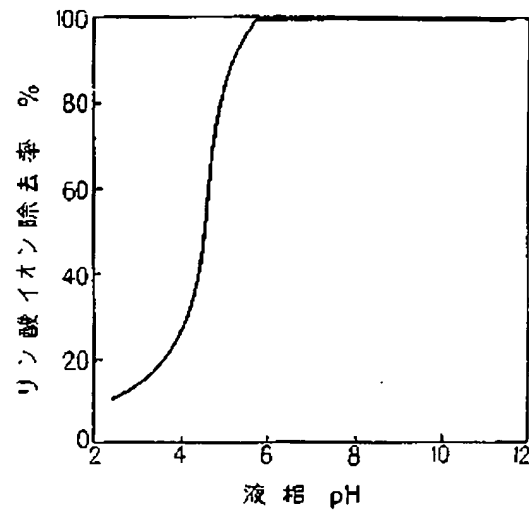
4 図面の簡単な説明

図面はシュウ酸セリウム10水塩のリン酸イオン除去率のpH依存性を示す図表である。

代理人 清水



特開昭62-145024(6)



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked.

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.